

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10316

研究課題名(和文) ヒト前頭前野の可塑的变化に基づく脳刺激の最適化と個別化

研究課題名(英文) Optimization and personalization of brain stimulation based on plastic changes of the human prefrontal cortex

研究代表者

中村 元昭 (Nakamura, Motoaki)

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・准教授

研究者番号：50464532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者と発達障害当事者を対象として、反復性経頭蓋磁気刺激法(rTMS)のRCTを実施した。rTMS介入の前後において、認知機能検査、頭部MRI、DTI、脳波のデータを縦断的に取得した。刺激プロトコルは、iTBS(間歇性シータバースト刺激)、cTBS(連続性TBS)やQPS(反復単相性4連発磁気刺激法)といった新規性の高い刺激プロトコルを安全に実施することができた。うつ病患者ではrTMSによって抑うつ症状尺度の改善に加えて、認知機能や睡眠脳波の改善(睡眠除波や紡錘波の増加)を認めた。発達障害患者に対するrTMSでは、シングルセッションであるがシャム刺激を対照として注意機能の改善を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義としては、rTMSによってうつ病患者のノンレム睡眠が刺激部位に一致して局所的に増強することを明らかにしたことが挙げられる。特にrTMSによって睡眠紡錘波の活動が変化することを示した論文はなく世界初の知見である。また、先行研究において、発達障害当事者に対するrTMSの効果は一貫した結果は得られていないが、シングルセッションのrTMSによって注意機能(特に注意の切り替え)の改善が認められたことの意義は大きく、今後の治療法開発の根拠となり得る。うつ病を含む気分障害や発達障害は患者人口も多く、治療や支援につながる可能性のある本研究は社会的にも意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, two kinds of randomized controlled trial (RCT) of repetitive transcranial magnetic stimulation were performed for patients with major depression and neurodevelopmental disorders. Before and after rTMS interventions, cognitive functions, brain MRI, diffusion tensor imaging (DTI), and EEG data were longitudinally collected. The stimulation protocols of rTMS were relatively new intermittent and continuous theta burst stimulation (TBS) and quadripulse stimulation (QPS), which were administered safely and tolerably. In patients with major depression, a series of rTMS sessions improved depressive symptoms and enhanced cognitive functions and NonREM sleep activities such as slow wave and sleep spindle. In patients with neurodevelopmental disorders, a single session of rTMS improved attention compared with sham rTMS.

研究分野：精神医学

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激 気分障害 発達障害 前頭前野 頭部MRI 脳波

1. 研究開始当初の背景

うつ病の非薬物療法として、最近では神経可塑性を誘導する神経科学的技法 (neuromodulation) への期待が高まっている。2008年には反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) が薬物治療抵抗性うつ病の治療法として米国 FDA に承認された。わが国においても、うつ病 rTMS の国内導入 (薬事承認、保険収載) が検討中である。rTMS は特定の神経回路に可塑性を誘導する低侵襲的な脳刺激法である。しかし実臨床において、薬物治療抵抗性のうつ病患者集団の中で rTMS に反応するのは 3~4 割と報告されており、電気けいれん療法 (ECT) の 7~8 割と比べると反応率が低いことが分かる。また、前頭前野を刺激点とするうつ病 rTMS では、一次運動野刺激における運動誘発電位 (MEP) のようなバイオマーカーが存在せず、ECT で誘発されるけいれんのような明瞭な生体現象も伴っていない。このため、rTMS の刺激効果を神経生物学的に確認できずに臨床効果 (プラセボ効果も含め) だけで判断せざるを得ないのが実状である。さらに、rTMS の最近の知見として、刺激効果の個人差が大きいことが重要課題として提言されている。一次運動野への高頻度 rTMS によって、期待通りに促通性の効果 (MEP の経時的変化) が確認されるのは、多く見積もっても 7 割程度であると言われており、逆に抑制性の効果が確認される症例もあるという。このことはうつ病 rTMS の低い反応率の背景要因の 1 つになっている可能性があるが、バイオマーカー不在のため、刺激効果がどのくらい被験者間でばらついているのか確認できないのが現状である。これらの臨床的重要課題を解決するためには、rTMS によるヒト前頭前野の神経可塑性誘導効果に関するバイオマーカーの開発が必要とされている。

2. 研究の目的

気分障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) における、ヒト前頭前野の神経可塑性様変化の誘導過程を経時的に検証することが主な目的である。対象とする脳情報は、脳刺激応答特性 (TMS 誘発脳波) と脳自発活動 (安静時脳波/機能的 MRI) である。単発 TMS による即時の誘発反応 (ミリ秒単位) rTMS 単回セッションによる事後効果 (分単位) rTMS 複数回セッションによる持続効果 (時~日単位) の 3 種類の時間枠を設定して脳刺激の影響を検証する。全く異なった刺激様式を持つ 3 種類の rTMS について、臨床的效果 (抑うつ症状や認知機能) に加えて、可塑性誘導効果を検証し、それらの関連性を調べる中で、rTMS 治療の最適化、個別化に資するバイオマーカーを開発できる可能性がある。

3. 研究の方法

本研究計画は 3 年計画である。研究対象者は単極性うつ病のうつ状態にある患者約 60 名である。被験者募集は神奈川県立精神医療センター・ストレスケア専門外来にて実施され、適格基準、除外基準に基づいて組み入れを決定する。3 つのアームを有する 4 週間のオープン試験であり、3 種類の rTMS (10Hz rTMS、iTBS、QPS-5) は規定の薬物療法にアドオンされる。安全性は rTMS セッション毎に評価する。主要評価尺度はハミルトン抑うつ評価尺度の変化量であるが、副次的評価として、認知機能、各種神経生物学指標 (安静時脳波、TMS 誘発電位、MRI など) の縦断的変化を探索的に検討する。

研究遂行者は被験者について適格基準と除外基準を検討した上で、rTMS によるリスク (禁忌など) をスクリーニングした後、倫理審査委員会にて承認された説明文書を用いて研究の説明を十分に行い、研究参加への同意を被験者本人より文書にて取得した。また、研究の流れを理解しやすいようにクリニカルパスを活用した説明も併せて行った。1 日に 1 rTMS セッションを施行し、週に 5 日 (平日) 施行し、計 20 セッション (約 4 週間) を 1 研究クールとする。add-on 方式で rTMS の治療効果を検討するため薬物療法は中止しないが、rTMS セッション中の薬物療法は原則として変更しない。筋電図計を用いて運動誘発電位を測定して、運動閾値 (Motor Threshold : MT。安静時 MT=RMT、活動時 MT=AMT) を決定し、rTMS プロトコル選択と刺激強度設定の基準とする。rTMS セッション毎にバイタルサインの変化と有害事象の有無をチェックする。rTMS は以下に挙げる 3 種類の実刺激プロトコルを割り当てる。ナビゲーションシステムにより、標準脳の座標から native space に再変換した座標を用いて、左 Brodmann Area (BA) 46 の中心を共通刺激点とした。

刺激プロトコルの種類

A) 10Hz rTMS: 100~120% RMT, 10Hz, 4sec on, 26sec off, 3000pulses, 37.5min/session
多施設共同 RCT では週に 15,000 パルスの刺激プロトコルにてその安全性と有効性が確認されており米国 FDA の承認を得た根拠になっている (O'Reardon JP et al. Biol Psychiatry 2007)。
B) Theta Burst Stimulation (TBS): 80~100%AMT, iTBS (促通性), 1800 pulses, 15min/session
従来の高頻度刺激よりも生理的な刺激である (Huang YZ et al. Neuron 2005)。うつ病患者への臨床応用は始まったばかりであるが、刺激時間を大幅に短縮できるという実践的メリットも大

きい。

C) Quadripulse Stimulation (QPS): 80~100%AMT, QPS-5 (200Hz), 1440 pulses, 30 min/session

日英で共同開発された QPS(Hamada M et al. J Physiol. 2008)は、単相性パルスを用いてより選択的なニューロン群を刺激するため、TBS よりも強力な神経可塑性誘導効果を有するとされる。

4. 研究成果

うつ病患者と発達障害当事者を対象として、反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の RCT を実施した。rTMS 介入の前後において、認知機能検査、頭部 MRI、DTI、脳波のデータを縦断的に取得した。刺激プロトコールとしては、iTBS (間歇性シータバースト刺激)、cTBS (連続性シータバースト刺激) や QPS (反復単相性 4 連発磁気刺激法) といった新規性の高い刺激プロトコールを安全に実施することができた。うつ病患者では rTMS によって抑うつ症状尺度の改善に加えて、認知機能や睡眠脳波の改善 (睡眠除波や紡錘波の増加) を認めた。発達障害患者に対する rTMS では、シングルセッションであるがシャム刺激を対照として TMS 誘発電位の変化や注意機能の改善を認めた。

学術的意義としては、TMS 誘発電位をバイオマーカーとして、rTMS の単回セッションによる影響を検証できたことである。また、rTMS によってうつ病患者のノンレム睡眠が刺激部位に一致して局在的に増強することを明らかにしたことも挙げられる。特に rTMS によって睡眠紡錘波の活動が変化することを示した論文はなく世界初の知見である。また、先行研究において、発達障害当事者に対する rTMS の効果は一貫した結果は得られていないが、シングルセッションの rTMS によって注意機能 (特に注意の切り替え) の改善が認められたことの意義は大きく、今後の治療法開発の根拠となり得る。うつ病を含む気分障害や発達障害は患者人口も多く、治療や支援につながる可能性のある本研究は社会的にも意義が大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujino J, Tei S, Itahashi T, Aoki YY, Ohta H, Kubota M, Hashimoto RI, Takahashi H, Kato N, Nakamura M	4. 巻 15;41(6)
2. 論文標題 Role of the right temporoparietal junction in intergroup bias in trust decisions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Brain Mapp	6. 最初と最後の頁 1677-1688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.24903	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中村 元昭	4. 巻 49巻6号
2. 論文標題 発達障害における経頭蓋磁気刺激の神経科学とエビデンスレベル	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 723-733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 花島 律子、松本 英之、出江 紳一、宇川 義一、緒方 勝也、鬼頭 伸輔、小林 正人、齋藤 洋一、寺尾 安生、中村 元昭、野田 賀大、西田 圭一郎、臨床神経生理学学会脳刺激法に関する小委員会	4. 巻 47(2)
2. 論文標題 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン (2019年版).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床神経生理学.	6. 最初と最後の頁 126-130.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 伊津野 拓司、中村 元昭	4. 巻 121(5)
2. 論文標題 【反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法の適正使用について】反復経頭蓋磁気刺激療法の実際と留意事項.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 388-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 元昭	4. 巻 121(5)
2. 論文標題 【反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法の適正使用について】反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法の適正使用指針背景にある考え方	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 395-404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 元昭	4. 巻 34(6)
2. 論文標題 【ニューロモデュレーション治療の可能性】反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の作用機序.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 586-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 元昭	4. 巻 38(1)
2. 論文標題 【Non-invasive Neuromodulation-基礎・検査・治療】検査と治療 うつ病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 85-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noda Y, Zomorodi R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Nakamura M.	4. 巻 133
2. 論文標題 Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Psychophysiol	6. 最初と最後の頁 169-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpsycho.2018.07.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中村 元昭	4. 巻 47(8)
2. 論文標題 【反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)と精神科診療】 rTMSの原理と概要.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 851-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村 元昭	4. 巻 29(12)
2. 論文標題 【老年精神医学分野におけるNeuromodulation】 ニューロモデュレーションとはなにか.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 1257-1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayasaka Shunsuke, Nakamura Motoaki, Noda Yoshihiro, Izuno Takuji, Saeki Takashi, Iwanari Hideo, Hirayasu Yoshio	4. 巻 71
2. 論文標題 Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 747 ~ 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noda Y, Zomorodi R, Saeki T, Rajji TK, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Nakamura M.	4. 巻 128(3)
2. 論文標題 Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Neurophysiol	6. 最初と最後の頁 424-432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2016.12.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 保険診療としてのrTMS療法の均てん化
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 発達障害における経頭蓋磁気刺激（TMS）のエビデンスレベルと安全性 時期尚早な臨床応用に警鐘
3. 学会等名 第61回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 うつ病に対するrTMS療法の保険収載後の現況
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 rTMS療法の位置づけと有用性
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 うつ病のrTMS療法における神経回路特異性
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 rTMS療法の保険診療化は何をもたらすか？
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 神経回路からみたうつ病のrTMS療法
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 自閉スペクトラム症における背外側前頭前野の可塑性
3. 学会等名 第60回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura M, Itahashi T, Izuno T, Fujino J, Ohta H, Hashimoto R, Kato N.
2. 発表標題 Altered plasticity of prefrontal cortex in adult autism spectrum disorder.
3. 学会等名 International Society for Autism Research (INSAR) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 rTMS適正使用指針(安全性、禁忌、注意事項など)
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 rTMSによるヒト認知機能修飾の持続効果
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 rTMS療法はうつ病医療を変えるか?
3. 学会等名 第7回日本精神科医学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura M, Kito S, Shinosaki K, Mimura M, Mizuno M.
2. 発表標題 Challenge to appropriate use of rTMS for major depression in Japan.
3. 学会等名 2019 Clinical TMS Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura M, Kito S, Shinosaki K, Mimura M, Mizuno M.
2. 発表標題 Challenge to appropriate use of rTMS for major depression in Japan.
3. 学会等名 3rd International Brain Stimulation Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura M
2. 発表標題 Clinical application of quadripulse stimulation (QPS) to major depression.
3. 学会等名 13th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村 元昭、伊津野 拓司
2. 発表標題 反復4連発単相性磁気刺激(QPS)の精神科臨床応用.
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 ヒト前頭連合野へのrTMSの効果を測る脳指標 .
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 うつ病治療におけるrTMS療法の有効性と安全性～単施設二重盲検試験の経験から～ .
3. 学会等名 第6回日本精神科医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 うつ病rTMSにおける前頭前野刺激に関連したバイオマーカー .
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

昭和大學発達障害医療研究所 https://www.showa-u.ac.jp/research/midd/ 昭和大學発達障害医療研究所 http://www.showa-u.ac.jp/rsch_acad/midd/index.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------